



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 403/06, 403/04, 239/96, 243/14, A61K 31/505</b></p>	<b>A1</b>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 95/15963</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>15. Juni 1995 (15.06.95)</b></p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP94/03980</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>30. November 1994 (30.11.94)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten: <b>P 43 41 665.9      7. December 1993 (07.12.93)      DE</b></p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>KLINGE, Dagmar [DE/DE]; Brückenkopfstrasse 15, D-69120 Heidelberg (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE). RASCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnersbergstrasse 7, D-67256 Weisenheim (DE). WERNET, Wolfgang [DE/DE]; Burgweg 115, D-67454 Hassloch (DE).</b></p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</b></p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP94/03980</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>30. November 1994 (30.11.94)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten: <b>P 43 41 665.9      7. December 1993 (07.12.93)      DE</b></p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>KLINGE, Dagmar [DE/DE]; Brückenkopfstrasse 15, D-69120 Heidelberg (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE). RASCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnersbergstrasse 7, D-67256 Weisenheim (DE). WERNET, Wolfgang [DE/DE]; Burgweg 115, D-67454 Hassloch (DE).</b></p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</b></p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP94/03980</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>30. November 1994 (30.11.94)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten: <b>P 43 41 665.9      7. December 1993 (07.12.93)      DE</b></p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>KLINGE, Dagmar [DE/DE]; Brückenkopfstrasse 15, D-69120 Heidelberg (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE). RASCHACK, Manfred [DE/DE]; Donnersbergstrasse 7, D-67256 Weisenheim (DE). WERNET, Wolfgang [DE/DE]; Burgweg 115, D-67454 Hassloch (DE).</b></p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</b></p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>			

(54) Title: **BICYCLEN DERIVATIVES, THEIR PRODUCTION AND USE**

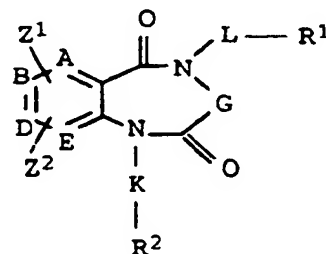
(54) Bezeichnung: **BICYCLEN-DERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND VERWENDUNG**

(57) Abstract

The description relates to bicyclic derivatives of formula (I) in which A, B, D, E, G, K, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> have the meanings given in the description, and their production. These compounds are suitable for treating diseases.

(57) Zusammenfassung

Es werden Bicyclen-Derivate der Formel (I), worin A, B, D, E, G, K, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Z<sup>1</sup> und Z<sup>2</sup> die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.



(I)

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

## Bicyclen-Derivate, ihre Herstellung und Verwendung

### Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Bicyclen-Derivate, deren Herstellung und Verwendung in der Therapie.

Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das  
10 von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vasokonstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es  
15 ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411-415, 1988; FEBS Letters, 231, 440-444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868-875, 1988).

20 Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, wurden erhöhte Plasmaspiegel von Endothelin gefunden bei Patienten mit Hypertonie, akutem Myokardinfarkt, pulmonärer  
25 Hypertonie, Raynaud-Syndrom, Atherosklerose und in den Atemwegen von Asthmatikern (Japan J. Hypertension, 12, 79 (1989), J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990)).

30 Demnach sollten Substanzen, die spezifisch die Bindung von Endothelin an den Rezeptor inhibieren, auch die obengenannten verschiedenen physiologischen Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

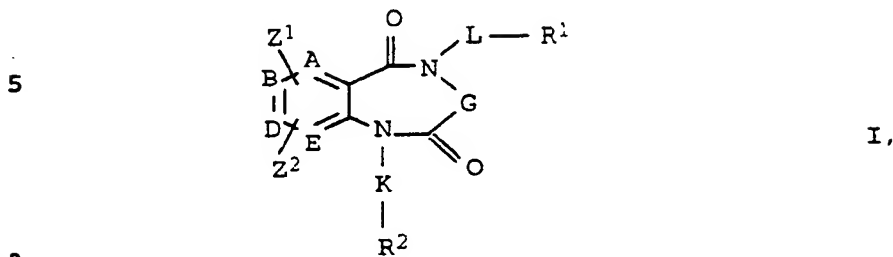
35 Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Bicyclen-Derivate gute Endothelin-antagonistische Aktivität besitzen.

40

45

## 2

Gegenstand der Erfindung sind Bicyclen-Derivate der Formel I



worin

2 der Reste A, B, D, E CH-Gruppen und die 2 anderen Reste CH-Gruppen oder Stickstoffatome bedeuten,

15

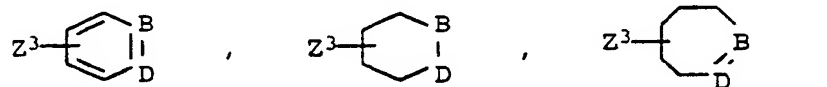
$Z^1$  ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls am aromatischen Rest durch  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, Halogen,  $CF_3$ ,  $NO_2$  oder CN substituierte Phenyl-, Phenyl- $C_{1-4}$ -alkylen-, Naphthyl-, Naphthyl- $C_{1-6}$ -alkylen-Gruppe,   
 20 eine  $C_{2-6}$ -Alkenyl- oder  $C_{2-6}$ -Alkinylgruppe, eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe oder eine der Gruppen- $NHR^4$ ,  $-NR^4_2$ ,  $-OR^4$ ,  $-SO_2NHR^4$ ,  $-SO_2NR^4_2$ ,  $-COR^4$  oder  $-CO_2R^4$  (mit  $R^4$  in der Bedeutung von  $C_{1-4}$ -Alkyl, Phenyl, Phenyl- $C_{1-4}$ -alkylen, Naphthyl oder Naphthyl- $C_{1-4}$ -alkylen) ist,

25

$Z^2$  eine der für  $Z^1$  angegebenen Bedeutungen besitzt, jedoch kein Wasserstoffatom ist, oder

$Z^1$  und  $Z^2$  zusammen mit B und D auch einen der Reste

30



35



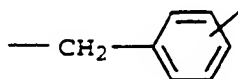
40

(worin  $Z^3$  eine der für  $Z^1$  angegebenen Bedeutungen besitzt und M eine  $CH_2$ - oder  $NH$ -Gruppe ist) bedeuten,

G eine direkte Bindung oder die Gruppe  $CH-K$  darstellt (mit K in der Bedeutung von Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl, einer gegebenenfalls im Arylteil durch  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Halogen,  $CF_3$ ,  $NO_2$  oder CN substituierten Phenyl-, Benzyl-, Naphthyl- oder   
 45 Naphthylmethylen-Gruppe),

3

K eine Alkylen- oder Alkenylgruppe mit jeweils bis zu 6 C-Atomen oder die Gruppe

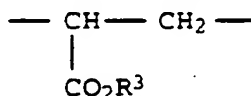


5

ist,

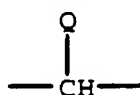
L eine Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylen-Gruppe mit jeweils bis zu 6 C-Atomen oder eine der Gruppen

10



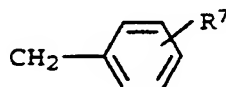
(mit  $\text{R}^3$  in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl-, Benzyl- oder Naphthylmethylen-Gruppe),

15



20

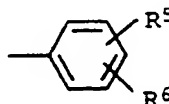
(mit Q in der Bedeutung von  $\text{C}_1\text{--C}_6$ -Alkyl, Aryl oder  $\text{CH}_2\text{--R}^7$ , worin  $\text{R}^7$  Phenyl oder Heteroarylrest bedeutet) oder



25

$\text{R}^1$  eine  $\text{---CO}_2\text{R}^4$ -Gruppe (mit  $\text{R}^4$  in der Bedeutung von Wasserstoff,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl oder Benzyl),  $\text{---CONR}^4_2$ ,  $\text{---OR}^4$ ,  $\text{---SR}^4$ ,  $\text{---SO}_3\text{R}^4$ ,  $\text{---PO}_3\text{R}^4_2$  oder einen Tetrazolrest und

30  $\text{R}^2$  die Gruppe



35

(mit  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^6$  in der Bedeutung von Wasserstoff,  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl,  $\text{---OR}^4$  oder  $\text{---SR}^4$ ) oder einen Heteroarylrest

darstellen, sowie gegebenenfalls deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

40 Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, in denen einer oder mehrere der Molekülbestandteile A, B, D, E, G, K, L,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{Z}^1$  und  $\text{Z}^2$  folgende Bedeutungen besitzen:

A, B, D  $\text{---CH---}$

45



E  $\text{---CH---}$ ,  $\text{---N---}$

4

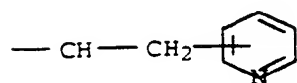
G -CH<sub>2</sub>- oder eine direkte Bindung zwischen N und CO

K -CH<sub>2</sub>-

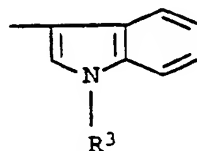
5

L -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -CH-CH<sub>2</sub>-,

10



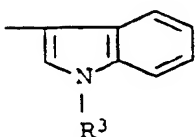
oder



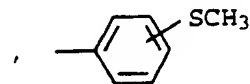
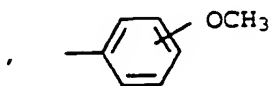
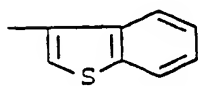
15

R<sup>1</sup> -COOH

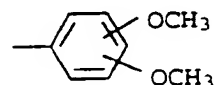
20

R<sup>2</sup>  (R<sup>3</sup> = H, C<sub>1-3</sub>-Alkyl, -CHO, -COO-C<sub>1-3</sub>-Alkyl),

25



30



Z<sup>1</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl, C<sub>2-6</sub>-Alkynyl, -NH-CO-C<sub>2-5</sub>-Alkyl

Z<sup>2</sup> Wasserstoff

35 Z<sup>1</sup> und Z<sup>2</sup> ein mit B und D verbundener Rest



40

der durch einen der für Z<sup>1</sup> bevorzugt genannten Reste substituiert ist.

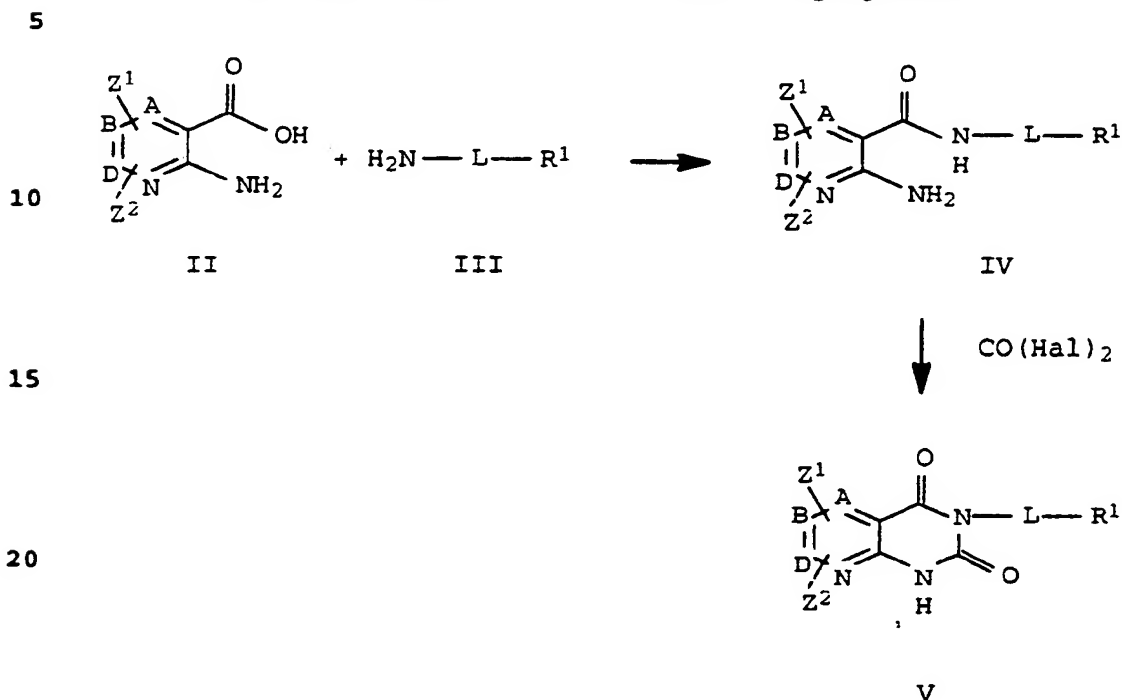
Die Verbindungen der Formel I werden - falls E ein Stickstoffatom bedeutet - auf folgendem Reaktionsweg erhalten:

Durch Umsetzung eines substituierten Aminocarbonsäurederivats

45 der Formel II mit einem Amin der Formel III wird zunächst IV erhalten. Ringschluß mit einem aktivierten Derivat der Kohlensäure ergibt die Verbindungen der Formel V. Alkylierung des Amid-

## 5

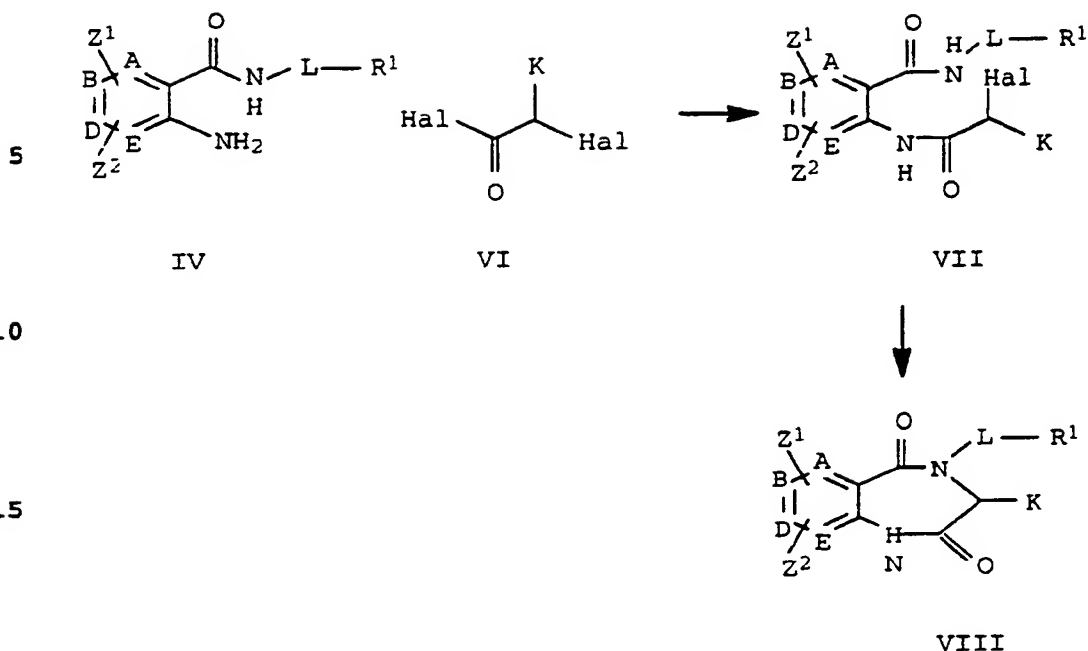
stickstoffs führt zu den Verbindungen der Formel I. Die für die Durchführung der einzelnen Reaktionsschritte gegebenenfalls intermediär erforderlichen Schutzgruppen werden nach allgemein bekannten Methoden eingeführt und wieder abgespalten.



Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden - falls E Alkylen oder substituiertes Alkylen bedeutet - auf folgendem Weg erhalten:

Die Carbonsäurederivate der Formel IV werden durch Umsetzung mit einem aktivierten Halogencarbonsäurederivat der Formel VI zum N-Acylderivat VII umgesetzt. Als aktivierte Halogencarbonsäurederivate werden vorzugsweise die entsprechenden Säurehalogenide verwendet. Anschließend wird unter Abspaltung von Halogenwasserstoff zu VIII cyclisiert. Substitution am Amidstickstoff führt zu den Verbindungen der Formel I. Die für die Durchführung der einzelnen Reaktionsschritte intermediär erforderlichen Schutzgruppen werden nach allgemein bekannten Methoden eingeführt und wieder abgespalten.

6



Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonaler Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, akutem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie und Cyclosporin-induziertem Nierenversagen, bzw. Hypertonie.

Die gute Wirkung der Verbindungen läßt sich in folgenden Versuchen zeigen:

#### Rezeptorbindungsstudien

Für Bindungsstudien wurden klonierte humane  $ET_A$ -Rezeptor-exprimierende CHO-Zellen und Meerschweinchen-Kleinhirnmembranen mit > 60 %  $ET_B$ - im Vergleich zu  $ET_A$ -Rezeptoren eingesetzt.

#### 40 Membranpräparation

Die  $ET_A$ -Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in  $F_{12}$ -Medium mit 10 % fötalem Kälberserum, 1 % Glutamin, 100 E/ml Penicillin und 0,2 % Streptomycin (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit  $F_{12}$ -Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei



300 x g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von  $10^7$ -Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Membranen wurden bei 20.000 x g 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

Meerschweinchenkleinhirne wurden im Potter-Elvehjem-Homogenisator homogenisiert und durch differentielle Zentrifugation 10 min bei 1.000 x g und wiederholte Zentrifugation des Überstandes 10 min bei 20.000 x g gewonnen.

#### Bindungstests

- 15 Für den  $ET_A$ - und  $ET_B$ -Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM  $MnCl_2$ , 40 µg/ml Bacitracin und 0,2 % BSA) in einer Konzentration von 50 µg Protein pro Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [ $^{125}J$ ]- $ET_1$  ( $ET_A$ -Rezeptortest) oder 25 pM [ $^{125}J$ ]- $RZ_3$  ( $ET_B$ -Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit  $10^{-7}$  M  $ET_1$  bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit 25 eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2 % BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

- Die Bestimmung der  $K_i$ -Werte erfolgte über nichtlineare 30 Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

Funktionelles in vitro-Testsystem für die Suche nach Endothelinrezeptor (Subtyp A)-Antagonisten

- 35 Dieses Testsystem ist ein funktioneller, auf Zellen basierender Test für Endothelinrezeptoren. Bestimmte Zellen zeigen, wenn sie mit Endothelin 1 ( $ET_1$ ) stimuliert werden, einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Dieser Anstieg kann in intakten Zellen, die mit Calcium-sensitiven Farbstoffen beladen 40 wurden, gemessen werden.

- Aus Ratten isolierte 1-Fibroblasten, bei denen ein endogener Endothelinrezeptor vom A-Subtyp nachgewiesen wurde, wurden mit dem Fluoreszenzfarbstoff Fura 2-an wie folgt beladen: Nach 45 Trypsinierung wurden die Zellen in Puffer A (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,5 mM  $MgCl_2$ , 1 mM  $CaCl_2$ , 25 mM HEPES, 10 mM Glucose, pH 7,4) bis zu einer Dichte von  $2 \times 10^6$ /ml resuspendiert und in

## 8

30 min bei 37°C im Dunkeln mit Fura 2-am (2 µM), Pluronic F-127 (0,04 %) und DMSO (0,2 %) inkubiert. Danach wurden die Zellen zweimal mit Puffer A gewaschen und zu  $2 \times 10^6$ /ml resuspendiert.

- 5 Das Fluoreszenzsignal von  $2 \times 10^5$  Zellen pro ml bei Ex/Em 380/510 wurde bei 30°C kontinuierlich registriert. Zu den Zellen wurden die Testsubstanzen und nach einer Inkubationszeit von 3 min ET1 wurde die maximale Änderung der Fluoreszenz bestimmt. Die Antwort der Zellen auf ET1 ohne vorherige Zugabe einer Testsubstanz
- 10 diente als Kontrolle und wurde gleich 100 % gesetzt.

#### Testung der ET-Antagonisten in vivo

- Männliche 250 - 300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital
- 15 narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomisiert und despalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

- In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET1 zu
- 20 einem deutlichen Blutdruckanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

- Den Testtieren wurde 5 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen
- 25 Eigenschaften wurde der Blutdruckanstieg in den Testtieren mit dem in den Kontrolltieren verglichen.

#### Endothelin-1 induzierter "sudden death" an Mäusen

- 30 Das Testprinzip besteht in der Hemmung des durch Endothelin verursachten plötzlichen Herztodes der Maus, der wahrscheinlich durch Verengung der Herzkranzgefäße bedingt ist, durch Vorbehandlung mit Endothelin-Rezeptorantagonisten. Nach intravenöser Injektion von 10 nmol/kg Endothelin im Volumen von 5 ml/kg
- 35 Körpergewicht kommt es innerhalb weniger Minuten zum Tod der Tiere.

- Die letale Endothelin-1 Dosis wird jeweils an einem kleinen Tierkollektiv überprüft. Wird die Prüfsubstanz intravenös appliziert,
- 40 erfolgt meist 5 min danach die im Referenzkollektiv letale Endothelin-1 Injektion. Bei anderen Applikationsarten verlängern sich die Vorgabezeiten, gegebenenfalls bis zu mehreren Stunden.

- Die Überlebensrate wird dokumentiert und effektive Dosen, die
- 45 50 % der Tiere 24 h oder länger gegen den Endothelin-Herztod schützen (ED 50) werden ermittelt.

## 9

## Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitlösung  
5 bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine K<sup>+</sup>-Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.

Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten  
10 des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosiswirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in % der K<sup>+</sup>-Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin-Antagonisten kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

15

Die neuen Verbindungen können saure oder basische Gruppen besitzen und daher in Form von Salzen vorliegen.

Als physiologisch verträgliche Säuren kommen zur Salzbildung insbesondere in Betracht: Salzsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Malonsäure, Salicylsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Äpfelsäure, Methansulfonsäure, Milchsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Amidosulfonsäure, Benzoesäure, Weinsäure.

25

Als Basen eignen sich beispielsweise Alkali- und Erdalkalimetallhydroxide.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral  
30 oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten  
35 sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit  
45 den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln,

## 10

Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991).

Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff  
5 normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

## Beispiel 1

## a) 5-Iod-Isatosäureanhydrid

10

10 g (0,038 mmol) 5-Iod-anthranilsäure wurden in 180 ml THF gelöst und 3,76 g (0,0127 mol) Bis-(trichlormethylcarbonat), gelöst in 20 ml THF, zugegeben. Man ließ noch 1 h bei Raumtemperatur und 2 h bei 50°C rühren. Nach Abkühlen wurde der  
15 Niederschlag abgesaugt und getrocknet.

Man erhielt 7,8 g (71 %) 5-Iod-isatosäureanhydrid als weiße Kristalle.

## b) 2-Amino-5-iodbenzoesäure-(2-carboxymethylethyl)-amid

20

7,28 g (25,2 mmol) 5-Iod-isatosäureanhydrid und 3,52 g (25,2 mmol)  $\beta$ -Alaninmethylester-hydrochlorid wurden in 60 ml DMF vorgelegt und 6,12 g (60,5 mmol) Triethylamin zugetropft. Die Mischung wurde 4 h auf 50°C erhitzt, abgekühlt und auf  
25 eine Mischung von 15 ml 2N NaOH mit Eis gegeben. Die wäßrige Phase wurde mit Essigester extrahiert, getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Man erhielt 6,6 g eines gelben Öls, das über Kieselgel mit Essigester/n-Heptan (1:1) chromatographisch gereinigt wurde.

30 Man erhielt 4,6 g (52 %) 2-Amino-5-iodbenzoesäure-(2-carboxymethylethyl)amid mit einem  $R_F$ -Wert von 0,40 (Essigester/n-Heptan, 2:1).

## c) 6-Iod-3-(2-Carboxymethylethyl)-chinazolin-2,4-dion

35

4,6 g 2-Amino-5-iodbenzoesäure-(2-carboxymethylethyl)-amid wurden mit 2,66 g (26,3 mmol) Triethylamin in 50 ml Dichlormethan vorgelegt und unter Stickstoff 1,21 g (4,1 mmol) Bis-(trichlormethyl)-carbonat, gelöst in 15 ml Dichlormethan,  
40 zugetropft. Die Mischung wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt und nach Abkühlen auf Eiswasser gegeben. Die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert, getrocknet und eingeengt. Man erhielt 3,64 g (74 %) 6-Iod-3-(2-carboxymethylethyl)-chinazolin-2,4-dion [ $R_F$  0,52 (Essigester/n-Heptan, 2:1)] als  
45 gelblichen Feststoff.

## 11

- d) 6-Iod-3-(2-carboxymethylethyl)-1-[3-(N-t-butylcarbamoyl)-indolylmethyl]-chinazolin-2,4-dion
- 5 2,6 g (7 mmol) 6-Iod-3-(2-carboxymethylethyl)-chinazolin-2,4-dion und 1,95 g (14,1 mmol) Kaliumcarbonat wurden in Aceton suspendiert. Zu dieser Mischung gab man 3,05 g (9,8 mmol) N-t-Butylcarbamoyl-3-indolylmethylbromid, in 20 ml Aceton gelöst, und rührte 5 h bei Raumtemperatur. Danach wurde das Solvens im Vakuum abgezogen, und der Rückstand in 10 50 ml Phosphatpuffer (pH 7) und 150 ml Essigester aufgenommen. Das Produkt wurde mit Essigester extrahiert, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 5,9 g dunkles Öl, das über Kieselgel mit Essigester/n-Heptan (Verhältnis 1:4) als Eluent chromatographiert wurde.
- 15 Man erhielt 1,9 g (45 %) 6-Iod-3-(2-carboxymethylethyl)-1-[3-(N-t-butylcarbamoyl)-indolylmethyl]-chinazolin-2,4-dion,  $R_F$  0,18 (Essigester/n-Heptan, 1:4).
- e) 6-(Pent-1-enyl)-3-(2-carboxymethylethyl)-1-[3-(N-t-butylcarbamoyl)-indolylmethyl]-chinazolin-2,4-dion
- 20 1,09 g (1,8 mmol) 6-Iod-3-(2-carboxymethylethyl)-1-[3-(N-t-butylcarbamoyl)-indolylmethyl]-chinazolin-2,4-dion und 0,75 g (5,4 mmol) Kaliumcarbonat wurden in 15 ml DMF vorgelegt und 0,63 g (9,0 mmol) 1-Penten, 0,58 g (1,8 mmol) Tetrabutylammoniumbromid und 10 mg Palladiumacetat zugegeben.
- 25 Die Mischung wurde 48 g bei Raumtemperatur gerührt und danach im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel chromatographiert, Eluent Dichlormethan (2 % Methanol).
- 30 Man erhielt 0,69 g (70 %) Produkt,  $R_F$  0,12 (Dichlormethan + 2 % Methanol).
- f) 6-(Pent-1-enyl)-3-(2-carboxymethylethyl)-1-(3-indolylmethyl)-chinazolin-2,4-dion
- 35 0,53 g des gemäß e) erhaltenen Produkts wurden in 5 ml Dichlormethan gelöst, 1,13 g (9,9 mol) Trifluoressigsäure zugegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt.
- 40 Man erhielt 0,45 g Rohprodukt, das ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.

## 12

- g) 6-(Pent-1-enyl)-3-(2-carboxylethyl)-1-(3-indolylmethyl)-  
chinazolin-2,4-dion

5 0,45 g des gemäß f) erhaltenen Rohprodukts wurden in 10 ml  
THF gelöst und 0,03 mg (1,25 mmol) Lithiumhydroxid, in 2 ml  
Wasser gelöst, zugegeben und bei Raumtemperatur 16 h gerührt.  
Das Solvens wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit  
Essigester und Wasser aufgenommen; die wäßrige Phase mit  
10 Ammoniak-Lösung auf pH 9 gebracht und mit Essigester extra-  
hiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt.  
Man erhielt 0,37 g Rohprodukt.  
Nach HPLC (reversed-phase-Material, Acetonitril/Wasser)  
erhielt man 0,12 g (0,28 mmol) 6-(Pent-1-enyl)-3-(2-carboxy-  
ethyl)-1-(3-indolylmethyl)-chinazolin-2,4-dion.

15

Analog Beispiel 1 wurden hergestellt:

6-[E-(3-Methylbut-1-en-yl)]-3-(2-carboxyl-ethyl)-1-(3-indolyl-  
methyl)-chinazolin-2,4-dion

20

6-[E-(2-[p-(1,1-Dimethylethyl)-phenyl])-ethenyl]-3-(2-carboxyl-  
ethyl)-1-(3-indolylmethyl)chinazolin-2,4-dion

6-[E-(4-Methylpent-1-en-yl)]-s-(2-carboxyl-ethyl)-1-(3-indolyl-  
25 methyl)-chinazolin-2,4-dion

6-[E-(2-Cyclohexyl-ethenyl)]-3-(2-carboxyl-ethyl)-1-(3-indolyl-  
methyl)-chinazolin-2,4-dion, Schmp. 122-126°C

30 6-[E-(Pent-1-enyl)]-3-(carboxyl-methyl)-1-(3-[N-methylindolyl]-  
methyl)-chinazolin-2,4-dion, Schmp. > 300°C

6-[E-(4-Methylpent-1-enyl)]-3-(carboxyl-methyl)-1-[3-(N-methyl-  
indolylmethyl)]-chinazolin-2,4-dion, Schmp. > 300°C

35

6-[E-(3,3-Dimethylbut-1-enyl)]-3-(carboxyl-methyl)-1-[3-  
(N-methylindolylmethyl)]-chinazolin-2,4-dion, Schmp. > 300°C

40

45

## 13

## Beispiel 2

- a) 6-Iod-3-(carboxymethyl-methyl)-1-[3-(N-methylindolyl)]-chinazolin-2,4-dion

5

12,0 g (33,3 mmol) des analog Beispiel 1a)-c) hergestellten 6-Iod-3-(carboxymethyl-methyl)-chinazolin-2,4-dions wurden in 250 ml DMF suspendiert und 0,2 g (66,6 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben. Danach wurden 16,5 g (49,9 mmol) [3-(N-Methyl-

10

indolyl)-methyl]-trimethylammoniumiodid zugegeben und 6 h unter Rückfluß erhitzt.

Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde mit Wasser und Essigester versetzt und das Produkt abgesaugt und getrocknet.

15

Man erhielt 16,2 g (96,5 %) Produkt,  $R_f$  0,6 (Essigester/n-Heptan, 2:1).

- b) 6-(Pent-1-enyl)-3-(carboxymethyl-methyl)-1-[3-(N-methylindolyl)]-chinazolin-2,4-dion

20

2,5 g (4,97 mmol) des gemäß a) erhaltenen Produkts wurden in 20 ml DMF vorgelegt und 1,46 g (14,9 mmol) Kaliumacetat, 1,74 g (24,8 mmol) 1-Penten, 1,6 g (4,97 mmol) Tetrabutylammoniumbromid sowie 28 mg Palladium(II)-acetat zugegeben.

25

Die Mischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt.

Das Solvens wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Essigester und 10 %iger EDTA-Lösung aufgenommen. Die organische Phase wurde nochmal mit EDTA-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt.

30

Der dunkle, ölige Rückstand wurde über Kieselgel mit Essigester/n-Heptan (1:5) als Eluent chromatographiert.

Man erhielt 1,23 g (55,5 %) Produkt,  $R_f$  0,61 (Essigester/n-Heptan, 1:1).

- 35 c) 6-Pentyl-3-(carboxymethyl-methyl)-1-[3-(N-methylindolyl)]-chinazolin-2,4-dion

0,2 g (0,45 mmol) des gemäß b) erhaltenen Produkts wurden in Essigester gelöst. Nach Zugabe von 0,1 g Palladium-Aktivkohle (10 % Pd) wurde unter Wasserstoffatmosphäre 6 h gerührt, wobei 15 ml Wasserstoff verbraucht wurden.

40

Nach Abfiltrieren des Katalysators über Kieselgel wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt.

Man erhielt 0,2 g eines hellgelben Feststoffs, der als Rohprodukt weiterverarbeitet wurde.

45

## 14

- d) 6-Pentyl-3-(carboxyl-methyl)-1-[3-(N-methylindolyl)]-chinazolin-2,4-dion

5 0,2 g (0,45 mmol) des gemäß c) erhaltenen Produkts wurden nach der Vorschrift des Beispiels 1 g mit Lithiumhydroxid hydrolysiert.

Man erhielt 0,11 g Produkt,  $R_F$  0,40 (Dichlormethan, 20 % Methanol).

## 10 Beispiel 3

- a) 6-(2-Phenylethynyl)-3-(carboxymethyl-methyl)-1-[3-(N-methylindolyl)]-chinazolin-2,4-dion

15 3,5 g (6,95 mmol) 6-Iod-3-(carboxymethyl-methyl)-1-[3-(N-methylindolyl)]-chinazolin-2,4-dion wurden in 50 ml Essigester gelöst und 1,42 g (13,9 mmol) Phenylacetylen, 0,49 g (0,65 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid, 0,066 g Kupfer(I)-iodid und 3,52 g (34,8 mmol) Triethylamin zuge-

20 geben.

Die Reaktionsmischung wurde 8 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wurden 50 ml Essigester zugegeben. Nach Waschen mit 10 %iger EDTA-Lösung wurde getrocknet und eingeengt.

25 Der braune, feste Rückstand wurde mit n-Heptan/Essigester (4:1) als Eluent über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 2,76 g (86 %) Produkt,  $R_F$  0,19 (n-Heptan/Essigester, 2:1).

- b) 6-(2-Phenylethynyl)-3-(carboxymethyl)-1-[3-(N-methylindolyl)]-chinazolin-2,4-dion
- 30

1,5 g (3,25 mmol) des gemäß a) erhaltenen Produkts wurden mit 0,12 g (5,0 mmol) Lithiumhydroxid analog Beispiel 1g) umgesetzt. Das in Wasser und Essigester unlösliche Produkt wurde

35 abgesaugt und getrocknet.

Man erhielt 0,78 g (52 %) Produkt,  $R_F$  0,72 (n-Heptan/Essigester, 1:2), Schmp. > 300°C.

Analog wurde hergestellt:

- 40 6-(Pent-1-ynyl)-3-(carboxymethyl)-1-[3-(N-methylindolyl)]-chinazolin-2,4-dion

45



## 15

Analog können hergestellt werden:

6-(4-Methylpent-1-ynyl)-3-(carboxymethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl)]-chinazolin-2,4-dion

5

6-(4-Methylpent-1-ynyl)-3-2-carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl)]-chinazolin-2,4-dion

6-(4-Methylpent-1-ynyl)-3-(3-carboxylpropyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl)]-chinazolin-2,4-dion

10

Beispiel 4

a) 3-(2-Methylpropoxy)-6-nitrobenzaldehyd

15

50 g (0,308 mmol) 3-Hydroxy-6-nitrobenzaldehyd und 49,3 g (0,36 mol) 2-Methylpropylbromid wurden in 300 ml DMF gelöst und 45,5 g (0,33 mol) Kaliumcarbonat zugegeben. Die Mischung wurde 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Solvens im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Essigester gelöst und mit 10 %iger Natriumcarbonat-Lösung und Kochsalz-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Einengen wurde der Rückstand über Kieselgel mit n-Heptan/Essigester (9:1) chromatographiert. Man erhielt 55,2 g (80 %) orangefarbene Kristalle,  $R_f$  0,43 (n-Heptan/Essigester, 9:1).

20

25

b) 3-(2-Methylpropoxy)-6-nitrobenzoesäure

24,2 g (0,067 mmol) t-Butylammoniumpermanganat, gelöst in 100 ml Pyridin, wurden unter Kühlung so zur Lösung von 22,3 g (0,10 mmol) des gemäß a) erhaltenen Produkts in 150 ml Pyridin zugetropft, daß die Temperatur nicht über 20°C stieg. Die Mischung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, dann auf eine Eis-Salzsäure-Mischung gegossen und mit  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  entfärbt. Die wäßrige Phase wurde mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit Ammoniak alkalisch gemacht und das Produkt in die wäßrige Phase extrahiert. Nach Ansäuern der Wasser-Phase wurde das Produkt wieder mit Essigester extrahiert, getrocknet und eingeengt.

Das Produkt wurde aus Dichlormethan umkristallisiert. Man erhielt 12,0 g (75 %) 3-(2-Methylpropoxy)-6-nitrobenzoesäure.

30

35

40

45

## 16

## c) 3-(2-Methylpropoxy)-6-aminobenzoessäure

8,8 g (36,8 mmol des gemäß b) erhaltenen Produkts wurde in 50 ml Eisessig gelöst. 1,5 g Palladium-Aktivkohle (10 %) wurden 5 h unter Wasserstoff-Atmosphäre gerührt. Der Katalysator wurde über Kieselgel abgesaugt und das Solvens im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und das Produkt abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet. Man erhielt 6,87 g (89 %) Feststoff,  $R_f$  0,3 (n-Heptan/Essigester, 1:1).

## d) 3-(2-Methylpropoxy)-isatosäureanhydrid

6,87 g (32,8 mmol) des gemäß c) erhaltenen Produkts wurde analog Beispiel 1a) zum Isatosäureanhydrid umgesetzt. Man erhielt 6,51 g (84 %) Rohprodukt, das ohne Aufreinigung weiterverarbeitet wurde.

## e) 2-Amino-5-(2-Methylpropoxy)-benzoessäure-(2-carboxymethyl-ethyl)-amid

6,51 g (27,7 mmol) des gemäß d) erhaltenen Produkts wurden analog Beispiel 1b) mit  $\beta$ -Alaninmethylester-hydrochlorid umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit n-Heptan/Essigester (2:1) über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 5,21 g (64 %) Produkt,  $R_f$  0,2 (n-Heptan/Essigester, 1:1).

## f) 6-(2-Methylpropoxy)-3-(-2-carboxymethyl-ethyl)-chinazolin-2,4-dion

5,21 g (17,7 mmol) des gemäß e) erhaltenen Produkts wurden analog Beispiel 1c) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde mit n-Heptan/Essigester (2:1) über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 3,28 g (58 %) Produkt,  $R_f$  0,28 (n-Heptan/Essigester, 1:1).

## 17

- g) 6-(2-Methylpropoxy)-3-(2-carboxymethyl-ethyl)-1-(3-indolylmethyl)-chinazolin-2,4-dion

- 0,35 g (8,76 mmol) 60 %iges Natriumhydrid wurden in 40 ml THF suspendiert und 2,34 g (7,3 mmol) des gemäß f) erhaltenen Produkts in 30 ml DMF gelöst zugetropft.  
 Nach 30 min wurden 2,77 g (8,76 mmol) frisch hergestelltes 3-(Indolylmethyl)-trimethylammoniumiodid, in 40 ml DMF gelöst, zugetropft und 18 h bei Raumtemperatur gerührt.  
 Nach Abziehen des Solvens im Vakuum wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit 5 %iger Zitronensäure-Lösung und Wasser gewaschen.  
 Nach Trocknen und Einengen wurde das Rohprodukt mit n-Heptan/Essigester (2:1) über Kieselgel chromatographiert.  
 Man erhielt 1,29 g (39 %) Produkt,  $R_f$  0,52 (n-Heptan/Essigester, 1:1).

- h) 6-(2-Methylpropoxy)-3-(2-carboxyl-ethyl)-1-(3-indolylmethyl)-chinazolin-2,4-dion
- 1,23 g (2,7 mmol) des gemäß g) erhaltenen Produkts wurden nach der Vorschrift des Beispiels 1f) mit Lithiumhydroxid hydrolysiert. Das Rohprodukt wurde mit Acetonitril/Wasser über HPLC gereinigt.  
 Man erhielt 0,56 g (48 %) Produkt, Schmp. 199-201°C).

Analog wurden hergestellt:

- 6-(2-Methylpropoxy)-3-[3-(indolyl)ethyl]-1-(carboxyl-methyl)-chinazolin-2,4-dion
- 6-(2-Methylpropoxy)-3-[3-(indolyl)ethyl]-1-(2-carboxyl-ethyl)-chinazolin-2,4-dion
- 6-(2-Methylpropoxy)-3-[3-(indolyl)ethyl]-1-(3-carboxyl-propyl)-chinazolin-2,4-dion
- 6-(3-Methylbutoxy)-3-(2-carboxyl-ethyl)-1-(3-indolyl-methyl)-chinazolin-2,4-dion
- Aus den entsprechenden 4- bzw. 6-Iod-isatosäureanhydriden lassen sich analog Beispiel 1-3 herstellen:
- 5-(Pent-1-enyl)-3-(2-carboxyl-ethyl)-1-[3-(N-methyl-indolyl-methyl)]-chinazolin-2,4-dion

## 18

5- (Pentyl)-3- (2-carboxyl-ethyl)-1- [3- (N-methyl-indolyl-methyl)] -  
chinazolin-2,4-dion

5- (4-Methyl-pent-1-enyl)-3- (carboxyl-ethyl)-1- [3- (N-methyl-  
5 indolyl-methyl)] -chinazolin-2,4-dion

5- (4-Methyl-pentyl)-3- (carboxyl-ethyl)-1- [3- (N-methyl-indolyl-  
methyl)] -chinazolin-2,4-dion

10 5- (3-Methyl-but-1-enyl)-3- (carboxyl-ethyl)-1- [3- (N-methyl-  
indolyl-methyl)] -chinazolin-2,4-dion

5- (3-Methyl-butyl)-3- (carboxyl-ethyl)-1- [3- (N-methyl-indolyl-me-  
thyl)] -chinazolin-2,4-dion

15

7- (Pent-1-enyl)-3- [2-carboxyl-ethyl-1- (3- (N-methyl-indolyl-  
methyl)] -chinazolin-2,4-dion

7- (Pentyl)-3- (2-carboxyl-ethyl)-1- [3- (N-methyl-indolyl-methyl)] -  
20 chinazolin-2,4-dion

7- (4-Methylpent-1-enyl)-3- (carboxyl-ethyl)-1- [3- (N-methyl-  
indolyl-methyl)] -chinazolin-2,4-dion

25 7- (3-Methyl-but-1-enyl)-3- (carboxyl-ethyl)-1- [3- (N-methyl-  
indolyl-methyl)] -chinazolin-2,4-dion

7- (3-Methyl-butyl)-3- (carboxyl-ethyl)-1- [3- (N-methyl-indolyl-  
methyl)] -chinazolin-2,4-dion

30

Beispiel 5

a) 3-Iod-6- (bromacetyl-amino)-benzoesäure- (2-carboxy-methyl-  
ethyl)-amid

35

21,0 g (60,5 mmol) des nach Beispiel 1b) hergestellten  
3-Iod-6-amino-benzoesäure- (2-carboxy-methyl-ethyl)amids  
wurden in 270 ml Dichlormethan gelöst und 12,5 ml (90,7 mmol)  
Triethylamin zugesetzt. Bei -30°C wurden 7,8 ml (90,7 mmol)  
40 Bromessigsäurebromid in 80 ml Dichlormethan zugetropft. Die  
Mischung wurde noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit  
10 %iger Zitronensäure-Lösung und Natriumhydrogencarbonat-  
Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das Produkt wurde  
aus Dichlormethan umkristallisiert, man erhielt 26,1 g (92 %)  
45 hellgelbe Kristalle.

## 19

- b) 7-Iod-4-(carboxymethyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

7,5 g (16 mmol) des gemäß a) erhaltenen Produkts wurden in 100 ml Methanol suspendiert und langsam zur Lösung von 32 mmol Natriummethanolat in 400 ml Methanol zugetropft. Die Mischung wurde 20 h gerührt, danach auf Phosphatpuffer (pH 7) gegossen, das Methanol im Vakuum abgezogen und die wäßrige Phase mit Essigester extrahiert, getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan (+ 3 % Methanol) über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 2,6 g (41 %) Produkt,  $R_F$  0,49 (Dichlormethan, 7 % Methanol).

- c) 7-Iod-1-[3-(N-methyl-indolyl)-methyl]-4-(2-carboxymethyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

2,6 g (6,6 mmol) des gemäß b) erhaltenen Produkts wurden in 100 ml DMF gelöst, 1,82 g (1,32 mmol) Kaliumcarbonat zugegeben und danach 3,27 g (9,9 mmol) 3-(N-Methyl-indolyl)-methyl-trimethylammoniumiodid zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt, danach das DMF im Vakuum abgezogen und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Die wäßrige Phase wurde mit Essigester extrahiert, getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde mit Essigester/n-Heptan (1:1) als Eluent über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 2,1 g (59 %) Produkt,  $R_F$  0,57 (Dichlormethan, 7 % Methanol).

- d) 7-(Pent-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(carboxymethyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

2,1 g (3,9 mmol) des gemäß c) erhaltenen Produkts und 1,63 g (11,7 mmol) Kaliumcarbonat wurden in 40 ml DMF vorgelegt und 1,37 g (19,5 mmol) 1-Penten, 1,26 g (3,9 mmol) Tetrabutylammoniumbromid und 20 g Palladium-II-acetat zugegeben. Die Mischung wurde 2 h bei 50°C und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Solvens im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit Dichlormethan (+ 2 % Methanol) über Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 1,55 g (3,3 mmol = 84 %) Produkt,  $R_F$  0,65 (Dichlormethan, 7 % Methanol).

## 20

- e) 7-(Pent-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(carboxyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

0,55 g (1,16 mmol) des gemäß d) erhaltenen Produkts wurden nach der Vorschrift des Beispiels 1g) hydrolysiert. Das Rohprodukt wurde über HPLC (reversed-phase-Material, Acetonitril/Wasser) aufgereinigt.  
Man erhielt 0,22 g (0,48 mmol = 41,4 %) Produkt.

10 Analog können hergestellt werden:

7-(4-Methylpent-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

- 15 7-(3-Methylbut-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

7-(4-Methylpent-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-methyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

20

6-(3-Methylbut-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

8-(3-Methylbut-1-enyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-

- 25 (2-Carboxyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

Beispiel 6

- a) 7-(Pentyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxy-methyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

30

1,0 g (2,1 mmol) der Substanz des Beispiels 5d) wurden analog Beispiel 2b) hydriert. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Essigester/n-Heptan (1:4) erhielt man 0,63 g (63 %) Produkt,  $R_F$  0,53 (Essigester/n-Heptan, 1:1).

35

- b) 7-(Pentyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-ethyl)-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

0,5 g (1,05 mmol) des gemäß c) erhaltenen Produkts wurden analog Beispiel 1g) hydrolysiert. Das Rohprodukt wurde über HPLC (reversed-phase-Material/Acetonitril/Wasser) aufgereinigt.  
Man erhielt 0,20 g (0,43 mmol = 41 %) Produkt.

45

## 21

Analog können hergestellt werden:

7-(3-Methylbutyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-ethyl-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

5

7-(3-Methylbutyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(3-carboxyl-propyl-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

6-(3-Methylbutyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-ethyl-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

10

8-(3-Methylbutyl)-1-[3-(N-methylindolyl)-methyl]-4-(2-carboxyl-ethyl-benzo-1,4-diazepin-3,5-dion

15

20

25

30

35

40

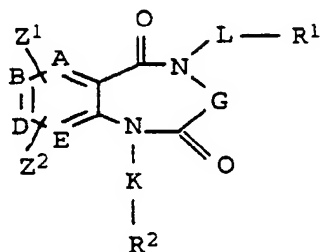
45

## Patentansprüche

## 1. Bicyclen-Derivate der Formel I

5

10



I,

worin

15

2 der Reste A, B, D, E CH-Gruppen und die 2 anderen Reste CH-Gruppen oder Stickstoffatome bedeuten,

20

25

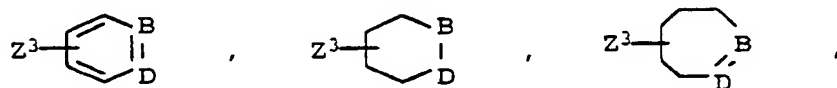
$Z^1$  ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine  $C_{1-6}$ -Alkylgruppe, eine gegebenenfalls am aromatischen Rest durch  $C_{1-6}$ -Alkyl,  $C_{1-6}$ -Alkoxy, Halogen,  $CF_3$ ,  $NO_2$  oder CN substituierte Phenyl-, Phenyl- $C_{1-4}$ -alkylen-, Naphthyl-, Naphthyl- $C_{1-6}$ -alkylen-Gruppe, eine  $C_{2-6}$ -Alkenyl- oder  $C_{2-6}$ -Alkynylgruppe, eine  $C_{3-7}$ -Cycloalkylgruppe oder eine der Gruppen-NHR<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NHR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -COR<sup>4</sup> oder -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> (mit R<sup>4</sup> in der Bedeutung von  $C_{1-4}$ -Alkyl, Phenyl, Phenyl- $C_{1-4}$ -alkylen, Naphthyl oder Naphthyl- $C_{1-4}$ -alkylen) ist,

30

$Z^2$  eine der für  $Z^1$  angegebenen Bedeutungen besitzt, jedoch kein Wasserstoffatom ist, oder

$Z^1$  und  $Z^2$  zusammen mit B und D auch einen der Reste

35



40



(worin  $Z^3$  eine der für  $Z^1$  angegebenen Bedeutungen besitzt und M eine  $CH_2$ - oder  $NH$ -Gruppe ist) bedeuten,

45

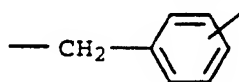


## 23

G eine direkte Bindung oder die Gruppe CH-K darstellt (mit K in der Bedeutung von Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, einer gegebenenfalls im Arylteil durch C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, Halogen, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> oder CN substituierten Phenyl-, Benzyl-, Naphthyl- oder Naphthylmethylen-Gruppe),

K eine Alkylen- oder Alkenylgruppe mit jeweils bis zu 6 C-Atomen oder die Gruppe

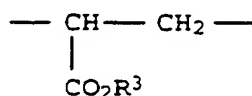
10



ist,

L eine Alkylen-, Alkenylen- oder Alkinylen-Gruppe mit jeweils bis zu 6 C-Atomen oder eine der Gruppen

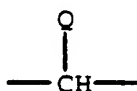
15



20

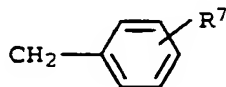
(mit R<sup>3</sup> in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer C<sub>1-4</sub>-Alkyl-, Benzyl- oder Naphthylmethylen-Gruppe),

25



(mit Q in der Bedeutung von C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl oder CH<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, worin R<sup>7</sup> Phenyl oder Heteroarylrest bedeutet) oder

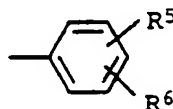
30



35 R<sup>1</sup> eine -CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>-Gruppe (mit R<sup>4</sup> in der Bedeutung von Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkyl oder Benzyl), -CONR<sup>4</sup><sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, -PO<sub>3</sub>R<sup>4</sup><sub>2</sub> oder einen Tetrazolrest und

40 R<sup>2</sup> die Gruppe

40



(mit R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> in der Bedeutung von Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, -OR<sup>4</sup> oder -SR<sup>4</sup>) oder einen Heteroarylrest

45

24

darstellen, sowie gegebenenfalls deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

2. Verwendung der Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Bekämpfung  
5 von Krankheiten.

10

15

20

25

30

35

40

45

## 25

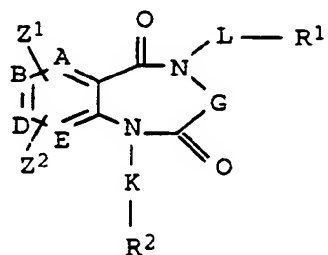
Bicyclen-Derivate, ihre Herstellung und Verwendung

Zusammenfassung

5

Es werden Bicyclen-Derivate der Formel I

10



I,

15

worin A, B, D, E, G, K, L, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, Z<sup>1</sup> und Z<sup>2</sup> die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich zur

20 Bekämpfung von Krankheiten.

25

30

35

40

45

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 94/03980

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 C07D403/06 C07D403/04 C07D239/96 C07D243/14 A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 456 835 (KYORIN) 21 November 1991 see page 13 - page 24; claims ---	1,2
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, no. 28, 1976, Columbus, Ohio, US; abstract no. 44132h, page 505 ; see abstract	1,2
A	& JP,A,7 595 287 (HISAMITSU) 29 July 1975 -----	1,2

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 February 1995

Date of mailing of the international search report

24. 02 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Int. l. Application No  
PCT/EP 94/03980

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0456835	21-11-91	JP-A- 3181469	07-08-91
		AU-B- 640194	19-08-93
		AU-A- 6890591	18-07-91
		WO-A- 9109024	27-06-91
		US-A- 5234928	10-08-93
<hr/>			
JP-A-7595287		NONE	
<hr/>			

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Aktenzeichen  
PCT/EP 94/03980

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07D403/06 C07D403/04 C07D239/96 C07D243/14 A61K31/505

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 456 835 (KYORIN) 21. November 1991 siehe Seite 13 - Seite 24; Ansprüche	1,2
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, no. 28, 1976, Columbus, Ohio, US; abstract no. 44132h, Seite 505 ; siehe Zusammenfassung	1,2
A	& JP,A,7 595 287 (HISAMITSU) 29. Juli 1975	1,2

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- |  |   |
|--|---|
| <p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> | <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> |
|--|---|

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Februar 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

24. 02. 95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 94/03980

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0456835	21-11-91	JP-A- 3181469	07-08-91
		AU-B- 640194	19-08-93
		AU-A- 6890591	18-07-91
		WO-A- 9109024	27-06-91
		US-A- 5234928	10-08-93
<hr/>			
JP-A-7595287		KEINE	
<hr/>			

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

END PAGE OF AMK (ISPTO)